

## NEUROPROTEZIONE DEL PAZIENTE CON GLAUCOMA CRONICO AD ANGOLO APERTO: RUOLO DELLA CITICOLINA IN SOLUZIONE ORALE

Raffaella MORREALE BUBELLA, Sandra CARITÀ, Rosanna BADALAMENTI, Daniele MORREALE BUBELLA

Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche - Università degli Studi di Palermo - Sezione di Oftalmologia

### ABSTRACT

**Aim:** To verify the efficacy of Citicoline, taken orally, in the prevention of neurological damage in patients with Chronic Open Angle Glaucoma (COAG).

**Methods:** 30 subjects with COAG were divided into 2 groups: 18 subjects (CT group) were treated with Citicoline and 12 (PP group) were treated with placebo.

Both groups underwent 3 cycles of treatment.

A cycle lasted 60 days and after every cycle there was a wash-out period of 30 days.

On day 0, 60, 90, 150, 180, 240 and 270 all subjects underwent an examination of the optic nerve fibres by GDx VVC and a simultaneous recording of pattern reversal VEPs and pattern ERG.

**Results:** In both groups endocular pressure values kept steady below 21 mmHg.

In the CT group the VEPs average amplitude regularly increased at the end of every cycle and moderately decreased at the end of the wash-out period.

Retinocortical Time (RCT) appeared significantly reduced at the end of every cycle in the CT group.

VEPs average amplitude and RCT remained unchanged in the PP group.

A slowing down of the TSNIT average, statistically non significant, appeared only at the end of the third cycle in the CT group.

**Conclusion:** Citicoline administered orally at a dose of 500 mg, seems to have a neuroprotective effect.

This effect is apparent after a cycle of at least 60 days and tends to moderately decrease at discontinuation of the drug.

*Ottica fisiopat 2011; XVI: 171-177*

171

### INTRODUZIONE

Il Glaucoma cronico ad angolo aperto (GCAA), secondo l'American Academy of Ophthalmology, è una neuropatia ottica caratterizzata da una graduale perdita di cellule ganglionari retiniche e da un assottigliamento dello strato delle fibre nervose retiniche, responsabili della progressiva riduzione del campo visivo sino alla cecità. Negli ultimi anni, pertanto, si è accentuata la ricerca di molecole capaci di limitare il danno delle fibre nervose da associare al tradizionale e sempre valido trattamento ipotonizzante volto ad incidere sul principale fattore di rischio, la pressione intraoculare (IOP).

Tra le molecole proposte, ha ricevuto particolare attenzione la Citicolina che da esperienze sugli animali<sup>1,2,3</sup> e su pazienti glaucomatosi<sup>4,5,6</sup> sembrerebbe svolgere una interessante azione di neuroprotezione.

Tale molecola, infatti, svolgerebbe un ruolo neuroprotettivo ben evidente sia come agente della riparazione neuronale sia come agente neuromodulante.

La Citicolina determinerebbe un aumento della sintesi di alcuni neurotrasmettitori ed in particolar modo della dopamina che rappresenta un importante neurotrasmettitore intraretinico e postretinico. I classici studi della

### AUTORE CORRISPONDENTE:

Daniele Morreale Bubella  
Via L. Giuffrè 13  
Policlinico "Paolo Giaccone"  
091-6553918  
90127 PALERMO

### PAROLE CHIAVE:

Glaucoma cronico ad angolo aperto; Neuroprotezione; Citicolina.

### KEY WORDS:

Glaucoma; Neuroprotection; Citicoline.

scuola di Virno<sup>4,5</sup> e soprattutto quelli di Parisi<sup>6</sup> che ha valutato gli effetti della Citicolina in uno studio di follow-up di 8 anni, hanno documentato un miglioramento delle risposte bioelettriche retiniche e corticali, suggerendo un potenziale uso di tale sostanza a completamento della terapia ipotensiva. La molecola non presenta effetti collaterali di sorta. Per massimizzare l'efficacia sulla funzionalità visiva è necessaria l'assunzione a cicli in quanto, mentre gli effetti strutturali permangono anche oltre la sospensione, quelli dopaminergico-simili si esauriscono dopo qualche mese dall'interruzione della terapia. L'interesse verso questa molecola, pertanto, si è ripresentato negli ultimi anni in seguito alla messa in commercio di una forma farmaceutica in soluzione che sfrutta la via orale laddove in passato l'unica via di somministrazione era quella intramuscolare, sicuramente poco utilizzabile nella terapia di una patologia a decorso cronico quale è il Glaucoma cronico ad angolo aperto. La Citicolina, assunta per via orale, viene idrolizzata in citidina-5'-monofosfato e fosfocolina che oltrepassa facilmente la barriera emato-encefalica come confermato da vari studi.

Obiettivo del presente studio è la verifica dell'efficacia di tale forma farmaceutica mediante lo studio non solo della risposta della corteccia visiva e della funzione retinica mediante parametri elettrofisiologici (PEV e pERG) ma anche delle caratteristiche anatomiche dello strato delle fibre nervose retiniche mediante valutazione con GDx VCC.

## MATERIALI E METODI

La ricerca è stata condotta su un campione di 30 soggetti (età media 62.7 ±5.3 anni) previa acquisizione di consenso informato sottoscritto.

Sono stati esclusi i soggetti che presentavano altra patologia oculare oltre il Glaucoma cronico ad angolo aperto. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame oftalmologico completo al fine di escludere la presenza di altre patologie oculari.

Ha costituito pure motivo di esclusione la presenza di una patologia sistemica fatta eccezione di una ipertensione arteriosa di grado lieve.

I 30 pazienti, tutti in terapia con associazione di betabloccante e prostaglandina topica, sono stati suddivisi in maniera random in 2 gruppi: 18 soggetti sono stati trattati con Citicolina in soluzione orale (Neukron Ofta) (Gruppo CT) e 12 con soluzione placebo (Gruppo PP).

I due gruppi sono stati sottoposti a 3 cicli terapeutici della durata ognuno di 60 giorni seguito da un periodo di wash-out di 30 giorni per complessivi 9 mesi di osservazione. Ogni soggetto del Gruppo CT riceveva all'inizio di ogni ciclo 60 flaconcini contenenti 500 mg di Citicolina; ogni soggetto del Gruppo PP riceveva, invece, 60 flaconcini contenenti soluzione fisiologica. I flaconcini erano privi di etichetta e lo studio, in doppio cieco, è stato costantemente assicurato dalla presenza di un codice a barre che avrebbe consentito di conoscere in ogni momento il reale contenuto del flacone. Tutti i soggetti sono stati sottoposti nei tempi 0, 60, 90, 150, 180, 240 e 270 a:

1. Misurazione del visus
2. Esame alla lampada a fessura

**Tabella 1** Valori medi dell'Ampiezza N75-P100

Giorno di Follow-up	Gruppo Citicolina	Gruppo Placebo	ANOVA CT vs PP
0	5.556 ±1.21	5.70 ±1.07	P >0.5
60	8.281 ±2.11	5.57 ±1.56	P <0.05
90	7.464 ±1.81	4.94 ±1.23	P <0.005
150	8.913 ±1.87	5.83 ±2.12	P <0.005
180	7.702 ±2.1	5.58 ±1.53	P <0.05
240	9.192 ±1.86	5.35 ±1.63	P <0.005
270	8.136 ±2.05	5.36 ±1.3	P <0.005

**Tabella 2** Valori medi del tempo di latenza della componente P100

Giorno di Follow-up	Gruppo Citicolina	Gruppo Placebo	ANOVA CT vs PP
0	138.714 ±5.28	139.4 ±5.34	P >0.5
60	127.566 ±3.91	137.2 ±5.65	P <0.005
90	133.238 ±3.97	140.4 ±3.56	P <0.005
150	124.554 ±3.81	138.6 ±2.29	P <0.005
180	129.406 ±3.81	140.4 ±3.22	P <0.005
240	118.762 ±2.47	141.3 ±2.87	P <0.005
270	126.488 ±3.09	140.4 ±3.37	P <0.005

3. Tonometria ad applanatio
4. Perimetria computerizzata con Octopus 123 (programma G1X TOP)
5. GDx VCC. Relativamente a tale indagine, è stata presa in considerazione la media TSNIT.
6. Registrazione simultanea dei PEV da pattern reversal ed ERG da pattern, adottando gli standard dell'International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) per uniformare le metodiche ed avere dei dati confrontabili dai diversi laboratori di ricerca<sup>10</sup>.

### VALUTAZIONE STATISTICA

È stata effettuata utilizzando il metodo "One way ANOVA" col supporto informatico di Microsoft Excel. Valori di P <0.05 sono stati considerati significativi.

### RISULTATI

I valori della pressione endoculare nei soggetti di entrambi i gruppi si sono mantenuti per tutta la durata dello studio costantemente inferiori a 21 mmHg con valore medio di 16.4 ±3.51 mmHg, nel Gruppo Citicolina e di 16.1 ±4.74 mmHg in quello placebo senza differenze significative tra i due gruppi.

L'Ampiezza media dei PEV nei soggetti del Gruppo CT, come risulta dalla tabella 1, è aumentata costantemente alla fine di ogni ciclo terapeutico con modesta riduzione nel periodo di wash-out. Il raffronto delle medie tra i due gruppi è risultato altamente significativo (P <0.005). I valori della latenza P100, stabili nel tempo nei soggetti del Gruppo PP (Tab. 2), hanno mostrato una riduzione progressiva alla fine di ogni ciclo terapeutico. Nella Tabella 3 vengono riportati le medie dei valori dell'ampiezza

fig. 1

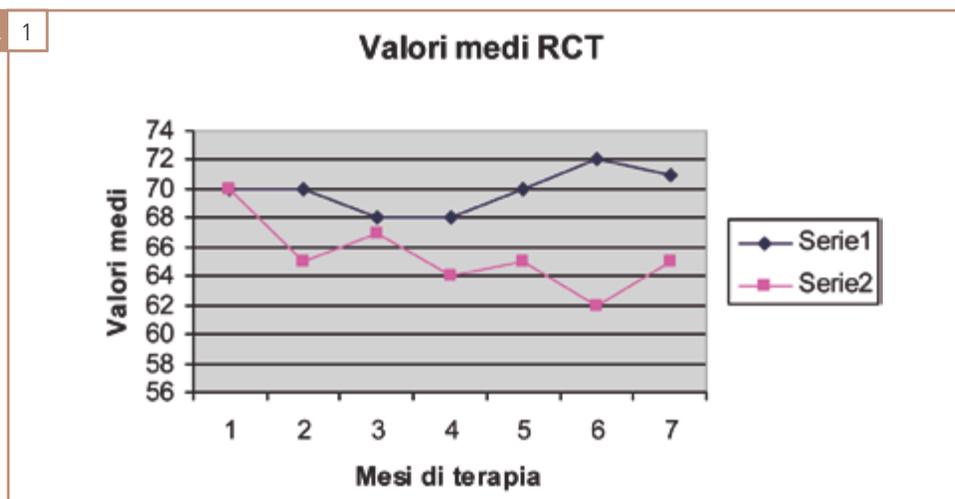


fig. 1

Serie 1:

Gruppo Placebo

Serie 2:

Gruppo Citicolina.

**Tabella 3** Valori medi dell'Ampiezza del tratto P50-N95 dei pERG

Giorno di Follow-up	Gruppo Citicolina	Gruppo Placebo	ANOVA CT vs PP
0	0.533 ±0.24	0.60 ±0.16	P >0.5
60	1.040 ±0.8	0.54 ±0.24	P <0.005
90	0.854 ±0.38	0.47 ±0.19	P <0.005
150	1.148 ±0.29	0.54 ±0.27	P <0.005
180	0.936 ±0.28	0.65 ±0.21	P <0.005
240	1.259 ±0.29	0.52 ±0.21	P <0.005
270	1.141 ±0.27	0.61 ±0.25	P <0.005

P 50-N95 e della latenza P50 dei pERG il cui andamento è sovrapponibile a quello dei PEV.

Come prevedibile il calcolo del Retinocortical Time (RCT) nel Gruppo CT ha evidenziato alla fine di ogni ciclo terapeutico, una significativa riduzione rispetto al valore medio ottenuto prima dell'inizio del ciclo terapeutico (Fig. 1 e Tab. 5).

Nessuna variazione, statisticamente significativa, è stata osservata nel Gruppo placebo.

La valutazione della media TSNIT, Figura 2, non ha fatto rilevare differenze significative tra i due gruppi; solo nel corso del terzo ciclo di terapia si è osservato un rallentamento, statisticamente non significativo, nella decrescita della media nel Gruppo Citicolina.

L'analisi della correlazione lineare tra i valori della media TSNIT e dei parametri PEV ha messo in evidenza una significativa correlazione ( $r = 0.61$ ) soltanto tra media TSNIT e latenza PEV al 240° giorno nel Gruppo Placebo.

### CONSIDERAZIONI

È consolidato in letteratura che il trattamento del GCAA richiede non solo il costante controllo della pressione endoculare entro i limiti più bassi possibili, ma anche una neuroprotezione che possa evitare il deterioramento delle cellule gangliari retiniche compromettendo in maniera irreversibile il visus sino alla cecità.

Tra le molecole utilizzate per tale neuroprotezione un ruolo particolare svolge la Citicolina che per la sua

fig. 2

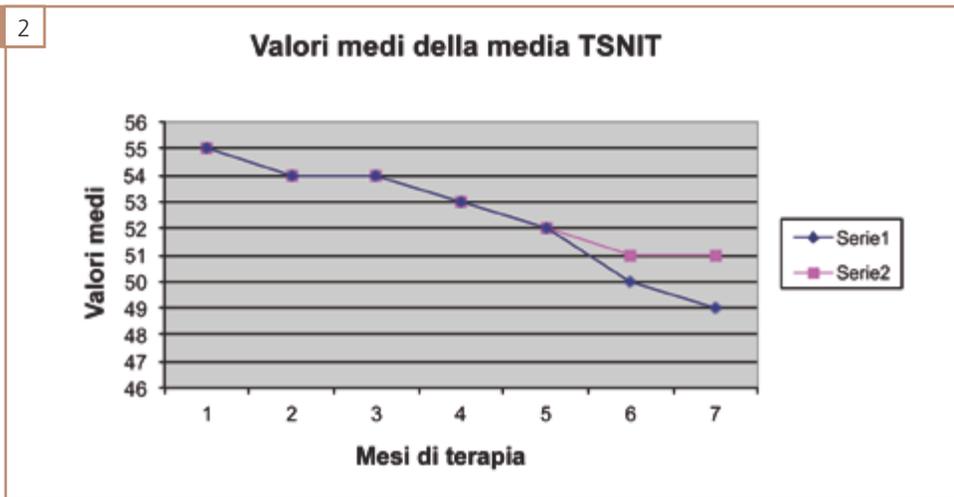


fig. 2  
Serie 1:  
Gruppo Placebo  
Serie 2:  
Gruppo Citicolina.

**Tabella 4** Valori medi del tempo di latenza della P50 dei pERG

Giorno di Follow-up	Gruppo Citicolina	Gruppo Placebo	ANOVA CT vs PP
0	69.366 ±2.2	69.25 ±2.26	P >0.5
60	63.211 ±2.01	69.02 ±2.31	P <0.005
90	66.649 ±2.44	70.52 ±2.77	P <0.005
150	62.645 ±2.38	68.67 ±1.79	P <0.005
180	65.482 ±1.93	69.64 ±1.09	P <0.005
240	60.173 ±1.97	70.01 ±1.87	P <0.005
270	62.535 ±1.98	69.46 ±1.86	P <0.005

**Tabella 5** Valori medi ±DS del Retinolcortical Time nei pazienti con GCAA trattati con Citicolina e Soluzione Placebo

	Giorno di Follow-up	Gruppo Citicolina	Gruppo Placebo
RCT	Giorno 0	70.15 ±6.22	70.17 ±5.96
1° ciclo terapia	Mesi 2	65.35 ±4.34	70.23 ±4.75
	Mesi 3	67.58 ±4.18	68.24 ±4.87
2° ciclo terapia	Mesi 4	64.13 ±4.44	68.1 ±2.98
	Mesi 5	64.90 ±4.03	70.78 ±3.67
3° ciclo terapia	Mesi 6	62.58 ±2.08	72.3 ±1.83
	Mesi 7	65.18 ±2.92	71.61 ±3.91

capacità di mantenere strutturalmente integra la membrana cellulare<sup>7</sup> e anche le membrane intracellulari ed in particolare quella dei mitocondri, non solo protegge la cellula dalle aggressioni di alcuni ioni extracellulari ed in particolare il Ca<sup>2+</sup>, ma ne conserva integra la capacità di comunicare tramite i recettori di superficie.

L'integrità funzionale della membrana cellulare, infine, evita il riversarsi all'esterno del contenuto intracitoplasmatico, ricco di enzimi litici, che estenderebbe alle cellule vicine il danno con propagazione a cascata del processo apoptotico<sup>8,9,10</sup>. La neuroprotezione anche delle cellule gangliari retiniche da parte

della Citicolina è stata confermata da precedenti studi che hanno utilizzato tale sostanza per via iniettiva<sup>4,5,6</sup>.

Anche nei nostri pazienti la Citicolina, utilizzata in soluzione orale alla dose giornaliera di 500 mg, e per tre cicli di 60 giorni intercalati da 30 di wash-out, sembra svolgere un effetto neuroprotettivo al pari della via parenterale.

L'ampiezza N75-P100 dei PEV, infatti aumenta alla fine dei tre cicli con una modesta riduzione durante il periodo di wash-out per cui, alla fine dei tre cicli, l'aumento è del 46%.

Il tempo di latenza P100 segue lo stesso andamento e alla fine del terzo ciclo si ha una riduzione del 9%. Ancora più evidente (100%) è l'incremento dell'ampiezza del tratto P50-N95 dei pERG e la riduzione (10%) dei valori medi del tempo di latenza della P50, a conferma del miglioramento del segnale visivo.

Come prevedibile, la risposta al GDx ha presentato solo nel corso del terzo ciclo un rallentamento nella riduzione dello spessore retinico con valori medi della media TSNIT che sono rimasti stazionari, laddove nel Gruppo Placebo hanno continuato a decrescere con una differenza tra i due gruppi statisticamente significativa ( $P < 0.01$ ).

Quanto da noi rilevato confermerebbe, pertanto, l'azione di neuroprotezione della Citicolina i cui effetti strutturali si manifestano lentamente, specie l'arresto della riduzione dello spessore retinico, e tendono, altrettanto lentamente, a ridursi con la sospensione del trattamento.

L'effetto dopaminergico-simile,

farmaco-dipendente, è più immediato e altrettanto repentinamente si perde alla sospensione del trattamento.

Solo una terapia protratta nel tempo potrebbe consentire di stabilire se quanto osservato nei nostri pazienti, alla fine del terzo ciclo, tenda o meno ad una stabilizzazione dei reperti e, conseguentemente, ad un miglioramento del quadro clinico, come evidenziato da Parisi et al, (2005) che ha rilevato un miglioramento del campo visivo standard bianco su bianco dopo 96 mesi di trattamento con betabloccanti topici più Citicolina.

## CONCLUSIONE

Pur con la prudenza che la limitatezza del campione richiede, è possibile affermare che nel nostro studio:

1. La Citicolina utilizzata in soluzione orale, alla dose di 500 mg, sembra svolgere un effetto neuroprotettivo nel Glaucoma cronico ad angolo aperto, al pari di quanto già rilevato con la via iniettiva
2. L'effetto è evidenziabile dopo un ciclo di almeno 60 giorni e tende a ridursi lentamente con la sospensione del farmaco
3. Lo studio, infine, confermerebbe come il GCAA sia da considerare una malattia degenerativa del cervello che coinvolge le strutture oculari visive e, pertanto, la riduzione della IOP, da sempre ritenuta uno dei momenti patogenetici più rilevanti, rappresenta soltanto uno dei momenti terapeutici, cui è opportuno associare un trattamento efficace di neuroprotezione.

**RIASSUNTO**

Verifica dell'efficacia della Citicolina, assunta per via orale, nel prevenire il danno neurologico nei pazienti con GCAA.

Metodi: 30 soggetti con GCAA sono stati divisi in due gruppi: 18 soggetti (Gruppo CT) sono stati trattati con Citicolina in soluzione orale e 12 (Gruppo PP) con soluzione placebo.

I due gruppi hanno praticato tre cicli di 60 giorni intervallati da un periodo di wash-out di 30 giorni. Tutti i soggetti, nei tempi 0, 60, 90, 150, 180, 240 e 270, sono stati sottoposti a esame delle fibre ottiche mediante GDx VVC ed alla registrazione simultanea dei PEV da pattern reversal ed ERG da pattern.

Risultati: i valori della pressione endoculare nei due gruppi si sono mantenuti costantemente inferiori a 21 mmHg.

L'ampiezza media dei PEV nel Gruppo CT è aumentata costantemente alla fine di ogni ciclo con modesta riduzione alla fine del wash-out.

Il calcolo del Retinocortical Time (RCT) ha evidenziato una significativa riduzione alla fine di ogni ciclo nei soggetti del Gruppo CT.

L'ampiezza media dei PEV e il RCT sono rimasti invariati nel Gruppo PP. La valutazione della media TSNIT solo alla fine del terzo ciclo ha fatto osservare un rallentamento, statisticamente non significativo, nel Gruppo CT.

Conclusioni: la Citicolina in soluzione orale, alla dose di 500 mg, sembra svolgere un effetto neuroprotettivo. L'effetto è evidenziabile dopo un

ciclo di almeno 60 giorni e tende a ridursi con la sospensione del farmaco.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Lee HJ, Kang SJ, Kim YL. *Citicoline protects against cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion*. J Clin Neurol **51**: 33-38, 2009 Mar
2. Rejdak R, Toczolowski J, Solski J, Duma D, Grieb P. *Citicoline treatment increases retinal dopamine content in rabbits*. Ophthalmic Res **34**(3): 146-149, 2002 May Jun
3. Oshitari T, Fujimoto N, Adachi-Usamiu E. *Citicoline has a protective effect on damaged retinal ganglion cells in mouse culture retina*. Neuroreport **13**(16): 2109-2111, 2002 Nov
4. Virno M, Pecori-Giraldi J, Liguori A, De Gregorio F. *The protective effect of citicolina on the progression of the perimetric defects in Glaucomatous patients (perimetric study with a 10-year follow-up)*. Acta Ophthalmol Scand **78** (Suppl 232): S56-S57, 2000
5. Pecori-Giraldi J, Virno M, Covelli G.P., Grecchi G, De Gregorio F. *Therapeutic value of Citicolina in the treatment of Glaucoma*. Int Ophthalmol **13**: 109-115, 1989
6. Parisi V. *Electrophysiological assessment of Glaucomatous visual dysfunction during treatment with cytidine-5-diphosphocholine(citicoline): a study of 8 years o follow-up*. Doc Ophthalmol **110**: 91-102, 2005
7. Secades JJ. *CDP-cholina: up-date and review of its pharmacology and clinical use*. Methods Find Exp Clin Pharmacol **23**(Suppl.B): 1-53, 2001
8. Rao AM, Hatcher JF, Dempsey RJ. *Does CDP-choline modulate phospholipase activities after transient forebrain ischemia?* Brain Res **893**: 268-272, 2001
9. Grieb P, Reidak R. *Pharmacodynamics of citocoline relevant to the treatment of Glaucoma*. J Neurosci Res **67**(2): 143-148, 2002
10. Odom JW, Bach M, Brighell M, Holder GF, Mc Culloch DL, Tormene AP, Vaegan. *ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update)*. Doc Ophthalmol **120**: 111-119, 2010